·临床研究·

大黄泄浊颗粒保留灌肠对非透析慢性肾病湿热证患者血清结缔组织生长因子及肝细胞生长因子的影响

胡顺金[1],杨友丽[2],汪　飞[2],王　东[1],金　华[1],茅燕萍[1],任克军[1]

(1.安徽中医药大学第一附属医院,安徽 合肥　230031;2.安徽中医药大学研究生部,安徽 合肥　230038)

[摘要]目的　观察非透析慢性肾病湿热证患者血清结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)水平及大黄泄浊颗粒保留灌肠对其干预作用。**方法**　将63例非透析慢性肾病3～4期湿热证患者随机分为治疗组32例和对照组31例,并设正常组20例。治疗组和对照组均给予基础治疗,治疗组加用大黄泄浊颗粒保留灌肠,每日1次,疗程8周。观察两组临床疗效、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、血清肌酐(serum creatinine,SCr),以及治疗前后血清CTGF、HGF,并与正常组进行比较。**结果**　治疗组临床疗效和中医证候疗效均显著优于对照组($P<0.05$)。治疗后治疗组BUN较治疗前显著降低($P<0.05$),SCr呈降低趋势($P>0.05$);对照组治疗后BUN较治疗前呈降低趋势($P>0.05$),SCr较治疗前显著升高($P<0.05$)。治疗组和对照组治疗前CTGF、HGF水平显著高于正常组(P<0.05);治疗后治疗组和对照组血清CTGF、HGF水平均显著降低($P<0.05$);治疗组治疗后HGF和CTGF下降值大于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**　大黄泄浊颗粒保留灌肠改善非透析慢性肾病湿热证患者的机制与降低血清CTGF、HGF水平有关。

[关键词]慢性肾病;大黄泄浊颗粒;湿热证;结缔组织生长因子;肝细胞生长因子

[中图分类号]R692　[DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2015.03.007

慢性肾病严重危害人类健康,其防治成为医学难题之一。慢性肾病的病理基础是肾脏纤维化,结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)是促进肾间质纤维化的因子,而肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)则是抑制肾间质纤维化的因子,二者的互逆平衡在肾间质纤维化进程中起着重要作用。近年来,中医药在治疗慢性肾脏疾病方面取得了颇多的成果。临床治疗中,笔者发现大黄泄浊颗粒对于慢性肾病3～5期非透析患者保留灌肠,可明显延缓其进展[1-3]。本研究旨在观察非透析慢性肾病湿热证患者血清CTGF和HGF水平及大黄泄浊颗粒对其干预作用。

1　临床资料

1.1　西医诊断标准　参照美国肾病基金会制定的慢性肾病临床实践指南(kidney disease outcome quality initiative,K/DOQI)提出的的诊断和分期标准[4]。

1.2　中医辨证标准　参照《中药新药治疗慢性肾功能衰竭临床研究指导原则》所制定的慢性肾病中医湿热证证候诊断标准[5]:恶心,呕吐,身重困倦,食少纳呆,口干,口苦,脘腹胀满,口中黏腻,舌苔黄腻。轻度计2分,中度计4分,重度计6分。

1.3　纳入标准　①符合上述慢性肾病诊断标准且属3～4期和中医辨证标准者;②感染、酸中毒、电解质紊乱、高血压等均得到有效控制;③未接受血液透析、腹膜透析、肾移植等替代治疗,近半个月未使用糖皮质激素及免疫抑制剂等药物;④排除肝功能损害、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等;⑤年龄18～65岁。

1.4　排除标准　①不符合病例纳入标准者;②合并有心、脑和造血系统等严重原发性疾病者;③无法合作者,如精神病患者;④观察期间使用其他药物而影响疗效者。

1.5　一般资料　选取2011年7月至2013年1月在安徽中医药大学第一附属医院收治的63例非透析慢性肾病患者。按随机数字表[6]随机分为治疗组32例和对照组31例,治疗过程中失访3例(治疗组2例,对照组1例),最后实际完成病例60例(治疗组和对照组各30例)。治疗组中男16例,女14例;年龄20～65岁,平均年龄(45.90±12.48)岁;慢性肾炎13例,高血压肾病7例,痛风性肾病5例,多囊肾2例,原因不明3例;慢性肾病3期14例,4期16例。对照组中男15例,女15例;年龄22～65岁,平均年龄(45.80±12.34)岁;慢性肾炎12例,高血压肾病9例,痛风性肾病4例,多囊肾1例,原因不明4例;慢性肾病3期15例,4期15例。两组患者在性别、年龄、基础疾病、病情方面比较,差异均无统计

作者简介:胡顺金(1963-),男,主任医师

学意义($P>0.05$),具有可比性。

另选取20例同期来我院体检的健康者作为正常组,其中男11例,女9例;年龄24～65岁,平均年龄(45.32±15.24)岁。检测其血清CTGF、HGF水平。

2 方法

2.1 治疗方法 两组患者均予一般对症治疗,包括低盐、低磷、优质低蛋白饮食,予充足的能量,避免应用损害肾功能的药物,控制高血压,纠正贫血,维持水、电解质及酸碱平衡。而且注意两组在用药种类与剂量方面的均衡性。在一般对症治疗基础上,治疗组加用大黄泄浊颗粒(含生大黄、煅牡蛎、六月雪、槐米、土茯苓、丹参等。由安徽中医药大学第一附属医院药学部提供,每包20 g,皖药制字Z20080013)保留灌肠治疗,每次20 g,每日1次,治疗组与对照组疗程均为8周。

2.2 观察项目 ①中医证候积分:按文献[5]对中医症状进行积分,恶心、呕吐、肢体困重、食少纳呆、口干、口苦、脘腹胀满、口干黏腻按轻、中、重分别计为2、4、6分,计算总积分。②肾功能:用二乙酰一肟显色法检测血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN);用肌酐酶法检测血清肌酐(serum creatinine, SCr)。③CTGF和HGF:采用双抗体夹心酶联免疫吸附法,试剂盒均由上海森雄科技实业有限公司提供,批号分别为20121101A、20121205B。

2.3 疗效判定标准 参照《中药新药治疗慢性肾功能衰竭临床研究指导原则》[5]所制定的标准进行判定,分为显效、有效、稳定和无效。(1)显效:①中医证候积分减少率≥60%;②肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)增加率≥20%;③SCr降低率≥20%。以上①项必备,②项和③项具备1项。(2)有效:①中医证候积分减少率≥30%,且<60%;②eGFR增加率≥10%,且<20%;③SCr降低率≥10%,且<20%。以上①项必备,②项和③项具备1项。(3)稳定:①中医证候积分减少率<30%;②eGFR无降低,或增加率<10%;③SCr无增加,或降低率<10%。以上①项必备,②项和③项具备1项。(4)无效:①临床症状无改善或加重;②eGFR降低;③SCr增加。以上①项必备,②项和③项具备1项。

2.4 统计学方法 采用SPSS 19.0分析软件进行统计学分析。连续型变量采用"均数±标准差($\bar{x}\pm s$)"进行统计学描述。两组临床疗效的分布比较,采用秩和检验(Mann-Whitney U 检验);同组治疗前后均数比较,采用配对 t 检验;两组治疗前后差值均数比较,采用两个独立样本 t 检验;治疗前3组均数比较,采用单因素方差分析,并采用LSD法进行多重检验;治疗前后中医证候积分比较,采用两因素混合设计的方差分析。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组临床疗效比较 经Mann-Whitney U 检验,两组临床疗效的分布比较,差异具有统计学意义($P=0.008$),提示治疗组临床疗效明显优于对照组。见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

组别	n	显效/例	有效/例	稳定/例	无效/例
对照	30	2	6	12	10
治疗	30	6	12	8	4

3.2 两组中医证候积分比较 两组患者治疗前中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗4周末,两组中医证候积分均较治疗前显著降低($P<0.05$);治疗8周末,两组中医证候积分均较治疗4周后明显降低($P<0.05$);治疗4周末和治疗8周末,治疗组中医证候积分均显著低于对照组($P<0.05$);治疗8周末,治疗组积分下降值显著大于对照组($P<0.05$)。结果提示,两种疗法均能明显改善中医证候,治疗组在改善中医证候方面优于对照组。见表2。

表2 两组中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	中医证候积分			
		治疗前	治疗4周末	治疗8周末	差值
对照	30	49.60±3.59	40.50±7.25*	35.80± 9.74*#	13.80±8.51
治疗	30	49.20±5.20	33.90±9.94*△	21.80±11.63*#△	27.40±9.80◇

注:差值=治疗前积分－治疗8周末积分;与同组治疗前比较,*$P<0.05$;与同组治疗4周末比较,#$P<0.05$;与同时间对照组比较,△$P<0.05$;与对照组差值比较,◇$P<0.05$。

3.3 两组BUN、SCr水平比较 与治疗前比较,治疗组治疗后BUN显著降低($P<0.05$),SCr呈下降趋势($P>0.05$);对照组治疗后BUN呈下降趋势($P>0.05$),SCr显著升高($P<0.05$)。结果提示,治疗组在改善肾功能方面显著优于对照组。见表3。

3.4 各组治疗前后血清HGF、CTGF水平比较 治疗前对照组和治疗组HGF和CTGF均较正常组显著升高($P<0.05$),对照组和治疗组之间比较,差异

无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组和对照组血清HGF、CTGF水平均较治疗前显著降低($P<0.05$);治疗组和对照组治疗前后HGF和CTGF差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结果表明,治疗组在降低HGF和CTGF方面较对照组无显著优势。见表4。

表3 两组BUN、SCr水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	差异来源	BUN/(mmol/L)	SCr/(μmol/L)
对照	疗前	13.48±2.87	330.50±116.95
(n=30)	疗后	13.09±2.61	351.72±119.27*
治疗	疗前	13.31±3.70	333.71±129.36
(n=30)	疗后	10.86±2.91*	306.98±127.43

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$。

表4 各组血清HGF、CTGF水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	差异来源	HGF/(pg/mL)	CTGF/(pg/mL)
正常		95.37± 7.82	96.81± 9.68
对照	疗前	768.60±344.00#	615.90±306.00#
(n=30)	疗后	620.90±291.10*	467.00±256.00*
	差值	147.72±278.50	148.90±257.06
治疗	疗前	772.30±383.00#	618.50±318.00#
(n=30)	疗后	525.20±268.00*	403.20±208.00*
	差值	247.10±368.23	215.30±279.59

注:与正常组比较,# $P<0.05$;
与同组治疗前比较,* $P<0.05$。

4 讨论

慢性肾病患病率高,据调查[7]显示,我国慢性肾病总患病率为10.8%(约1.195亿人),随着年龄增长,慢性肾病的患病率逐渐升高,而知晓率仅为12.5%,且农村和城市无明显差异,提示我国城乡居民对慢性肾病认识的不足。慢性肾病相当于中医学"癃闭""肾风""关格""肾劳""溺毒"等范畴,本病病机虽以脾肾亏虚为本,浊毒瘀血蕴结为标,但治疗上强调标本兼顾,重在治标,故以解毒降浊为主,兼以健脾益肾[8]。

大黄泄浊颗粒是国家级名老中医曹恩泽教授经验方,组成以大黄为主药,辅以煅牡蛎、煅龙骨、丹参、川芎、土茯苓、红花等药物,具有清热利湿、活血化瘀、通腑降浊的功效,促进浊毒、湿热之邪通过肠道排出体外。

肾脏纤维化是慢性肾病发展至终末期肾病的最终结果,其主要特征包括肾小球硬化和肾小管间质纤维化。HGF主要有促进血管内皮细胞增生和新生血管形成的作用,调节胶原纤维合成和炎性反应,在治疗创伤、防治组织纤维化中起着重要的作用[9]。纤维化启动的同时,抗纤维化因素也同时启动,如HGF和骨形成蛋白-7等具有拮抗纤维化的作用[10]。CTGF作为转化生长因子β(transforming growth factor-β,TGF-β)的下游作用因子,主要介导细胞增殖,促进细胞外基质的合成作用,而且CTGF在纤维化过程中尚存在不依赖TGF-β而发挥其促纤维化作用[11]。CTGF具有抑制肾间质纤维化细胞外基质降解的功能,而这种功能可能在肾小管间质纤维化病程后期更有病理意义[12]。

本研究结果显示,治疗组在降低中医证候积分方面显著优于对照组($P<0.05$),在降低血清BUN、SCr方面也优于对照组($P<0.05$),表明大黄泄浊颗粒具有延缓非透析慢性肾病进展的作用,与既往的观察结果[1-3]相一致。

随着肾功能减退,肾脏清除能力下降,导致血清中促纤维化因子CTGF水平逐渐增高,肾纤维化的程度逐渐加重,同时抗纤维化因子HGF的表达增多。产生上述变化,笔者推测可能与肾损伤早期肾内以炎性细胞聚集、浸润为主要表现,后期则以肾小球硬化、肾小管萎缩、间质纤维化为主,这种病理由轻到重的变化与肾功能逐渐下降的趋势相吻合。因此,早期检测慢性肾病患者血清CTGF及HGF水平,可能起到预测肾功能进展的作用,对于早期发现、早期干预以延缓患者肾功能衰竭的发生发展具有重要临床价值。本研究亦显示,慢性肾病患者血清CTGF及HGF水平明显高于正常人,显示这些肾脏损害患者体内存在明显的肾小球硬化和肾间质纤维化,进而导致肾脏持续损伤,直至最终发展为终末期肾病。大黄泄浊颗粒保留灌肠可显著降低非透析慢性肾病湿热证患者血清HGF、CTGF水平,其机制可能与大黄泄浊颗粒可以有效减少HGF、CTGF在肾小球系膜细胞及肾小管间质细胞的表达,从而减轻其对肾脏组织细胞的病理损害效应有关。由于本研究的疗程短,样本量小,中医辨证受个人主观因素影响较大,故大黄泄浊颗粒的作用尚需进一步研究。

参考文献:

[1] 胡顺金,郭茹叶,茅燕萍,等.大黄泄浊颗粒保留灌肠对非透析慢性肾衰竭湿热证疗效及其微炎症状态影响的观察[J].中医药临床杂志,2011,23(7):605-607.

[2] 胡顺金,曹恩泽,方琦,等.解毒泄浊颗粒剂治疗慢性肾功能衰竭的临床研究[J].安徽中医临床杂志,2001,13(4):246-248.

[3] 茅燕萍,胡顺金,王亿平,等.结肠透析治疗慢性肾脏病30例临床观察[J].中医药临床杂志,2009,21(5):405-407.

[4] National kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 suppl 1): S1-S266.
[5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002:163-168.
[6] 马斌荣.医学统计学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2001:212.
[7] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.
[8] 胡顺金.曹恩泽辨治慢性肾功能衰竭经验[J].中医药临床杂志,2006,18(1):17-18.
[9] 孙立明,许辉.肝细胞生长因子的研究概况[J].齐鲁药事,2005,24(11):681-682.
[10] 王伟铭,陈永熙,陈楠.慢性肾脏病与肾脏纤维化和炎症[J].内科理论与实践,2007,2(6):417-419.
[11] 姚丽娜.结缔组织生长因子与肾纤维化的研究进展[J].国外医学:移植与血液净化分册,2005,3(1):16-20.
[12] 张春,朱忠华,刘建社,等.结缔组织生长因子在大鼠肾小管间质纤维化中的表达及意义[J].中华肾脏病杂志,2006,22(2):124-125.

(收稿日期:2015-09-07;编辑:曹健)

Effects of Dahuang Xiezhuo Granule Retention Enema on Serum Connective Tissue Growth Factor and Hepatocyte Growth Factor in Non-dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Damp-heat Syndrome

HU Shun-jin[1], *YANG You-li*[2], *WANG Fei*[2], *WANG Dong*[1], *JIN Hua*[1], *MAO Yan-ping*[1], *REN Ke-jun*[1]

(1. *The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine*, *Anhui Hefei* 230031, *China*; 2. *Graduate Division*, *Anhui University of Chinese Medicine*, *Anhui Hefei* 230038, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To observe the serum levels of connective tissue growth factor (CTGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients with damp-heat syndrome and to investigate the effects of Dahuang Xiezhuo Granule retention enema on the serum levels of CTGF and HGF. **Methods** Sixty-three non-dialysis CKD (stages 3-4) patients with damp-heat syndrome were randomly divided into treatment group ($n=32$) and control group ($n=31$); 20 healthy persons were selected as normal group. The treatment group and control group received basic treatment; additionally, the treatment group received Dahuang Xiezhuo Granule retention enema once daily. The course of treatment was 8 weeks for the two groups. Clinical outcomes, blood urea nitrogen (BUN), and serum creatinine (SCr) were measured; the changes in serum CTGF and HGF levels were evaluated, and they were compared with those in the normal group. **Results** The treatment group had a significantly better clinical outcome and a significantly more improvement in traditional Chinese medicine (TCM) syndromes compared with the control group ($P<0.05$). After treatment, the treatment group showed a significant decrease in BUN ($P<0.05$) and a nonsignificant decrease in SCr ($P>0.05$), while the control group showed a nonsignificant decrease in BUN ($P>0.05$) but a significant increase in SCr ($P<0.05$). Before treatment, the treatment group and control group had significantly higher CTGF and HGF levels than the normal group ($P<0.05$). After treatment, the treatment group and control group had significantly reduced serum CTGF and HGF levels ($P<0.05$), and the treatment group had higher decreases in the two indices than the control group ($P>0.05$). **Conclusion** Dahuang Xiezhuo Granule retention enema can reduce serum CTGF and HGF levels in non-dialysis CKD patients with damp-heat syndrome, which contributes to the improvement in patients' symptoms.

[**Key words**] chronic kidney disease; Dahuang Xiezhuo Granule; damp-heat syndrome; connective tissue growth factor; hepatocyte growth factor